

Samenvatting van de productkenmerken

1. Naam van het geneesmiddel

Methadon HCl 10 mg/ml, oplossing voor injectie.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Methadonhydrochloride 10 mg per ml, ampul van 1 ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Oplossing voor injectie

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Methadon injecties worden toegediend indien orale of gastro-enterale toediening niet mogelijk is.

- Chronische matige tot zeer hevige pijn
- Onthoudingsverschijnselen na het staken van het gebruik van andere opioïden / onderhoudsbehandeling bij opioïdverslaafden

Methadon is geïndiceerd voor gebruik door volwassenen en kinderen vanaf 1 maand.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Chronische hevige pijn:

Intraveneus, intramusculair, subcutaan (hydrochloride): volwassenen aanvankelijk 2,5-10 mg elke 8-12 uur, zo nodig verhogen, bij patiënten die worden omgezet van oraal methadon naar parenteraal methadon, orale dosering aanvankelijk halveren.

Behandeling onthoudingsverschijnselen:

Intramusculair, subcutaan (hydrochloride): een kwart van de totale orale dagdosis 2x per dag.

Onderhoudsbehandeling opioïdverslaafden:

Intramusculair, subcutaan (hydrochloride): een kwart van de totale orale dagdosis 2x per dag.

Bij verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute ademhalingsdepressie
- Cyanose
- Hersentrauma
- Verhoogde intracraniale druk
- Coma
- Ileus
- Aangeboren of verworven lang QT-intervalsyndroom
- Levercirrose
- Delirium tremens

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit product wordt alleen door medisch personeel toegediend.

Voorzichtigheid is geboden bij:

- Kinderen en ouderen, vanwege een verhoogde gevoeligheid, vooral wat betreft de ademhalingsdepressie; verder komt bij ouderen paradoxale opwinding voor.
- Astma en COPD, verminderde respiratoire reserve en shock, omdat opioïden ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken.
- Hartfalen, omdat opioïden orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken en dit risico hoger is bij patiënten met hartfalen.
- Prostaathyperplasie, prostaatobstructie en recente operatie aan de urinewegen, omdat opioïden urineretentie kunnen veroorzaken.
- Slaapapneu, omdat opioïden slaapapneu kunnen induceren of versterken.
- Leverfunctiestoornis, omdat opioïden worden gemetaboliseerd in de lever.
- Acuut buikletsel, omdat opioïden de symptomen hiervan kunnen verergeren of verergering van de symptomen kunnen maskeren.
- Sportbeoefening, het gebruik van methadon is bij alle sporten in wedstrijdverband verboden.
- Colitis/Chrohn, bij een zeer ernstige exacerbatie van colitis ulcerosa kunnen opioïden toxische colondilatatie veroorzaken. Bij patiënten met een darmstenose als gevolg van de ziekte van Crohn kunnen ze ileus met darmdilatatie veroorzaken.
- Voorzichtigheid is geboden bij risicofactoren voor verworven LQTS, zoals bradycardie, aritmie, andere hartaandoeningen en een verstoorde elektrolytenbalans (hypokaliëmie, hypocalciëmie en hypomagnesiëmie).
- Verder is voorzichtigheid geboden bij onbehandeld myxoedeem (in verband met een verhoogd risico op ademhalingsdepressie), cardiovasculaire aandoeningen, toxische psychose, galblaasaandoeningen of galstenen.

Methadon HCl 10 mg = 1 ml bevat minder dan 1 mmol natrium en is in wezen natriumvrij.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen

CYP enzyminductoren

Methadon wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 (hoofdroute), CYP2C9 en CYP2D6. CYP enzyminductoren (abacavir, boceprevir, carbamazepine, darunavir, efavirenz, fenobarbital, fenytoïne, lopinavir, nelfinavir, nevirapine, primidon, rifabutine, rifampicine, ritonavir, telaprevir of tipranavir) versnellen het metabolisme van methadon en kunnen de werking verminderen. Na starten, dosiswijzigingen of staken van de inductor kan de methadonspiegel veranderen.

Atazanavir

Atazanavir remt het metabolisme van methadon. Controle van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen. Let op ECG-veranderingen.

Peginterferon alfa

Het metabolisme van methadon wordt geremd.

QT verlengers

Methadon kan het QTc-interval verlengen en torsade de pointes is gemeld; het risico hierop is verhoogd bij combinatie met andere middelen waarbij torsade de pointes is gemeld. Combinaties vermijden.

Zidovudine

De toxiciteit van zidovudine kan toenemen. Controle van bijwerkingen wordt aanbevolen.

Nalbufine/pentazocine/buprenorfine

Na toevoeging van een partiële agonist/antagonist aan een opioïd-agonist kan de werking van de opioïd-agonist afnemen, waardoor onthoudingsverschijnselen kunnen optreden.

Naltrexon/naloxon

Bij toevoeging van naloxon of naltrexon aan een opioïd kunnen onthoudingsverschijnselen optreden (onder andere hunkering naar opioïden, rusteloosheid, verhoogde gevoeligheid voor pijn, misselijkheid, krampen, spierpijn, dysforie, slapeloosheid, angst, pupilverwijding, zweten, kippenvel, tachycardie, hypertensie, gapen en koorts).

Andersom zijn de opioïdreceptoren vrij na afkicken met naltrexon. Wanneer een verslaafde vervolgens de oude gebruikelijke dosis opioïd neemt, kan acute ademnood optreden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Beperkte gegevens over het gebruik van methadon in de zwangerschap bij de mens laten geen verhoogd risico zien op aangeboren afwijkingen. Bij pasgeborenen van moeders die tijdens de zwangerschap chronisch behandeld worden met methadon, kunnen onthoudingsverschijnselen/ ademhalingsdepressie optreden.

Bij verslaafde zwangeren moet het risico op onthouding worden afgewogen tegen het risico op voortgezet gebruik van methadon.

Aanbevolen wordt, met name na de 20e week van de zwangerschap, een onderhoudsbehandeling te geven. Een dosis hoger dan 10 mg bij de bevalling kan ademhalingsdepressie bij de neonat geven. Bij de neonat moet de methadon langzaam worden verminderd.

Borstvoeding

Methadon gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Het wordt goed verdragen door de zuigeling. Bij langdurig gebruik en bij hoge doseringen kunnen bij de zuigeling sedatie en ademhalingsdepressie optreden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Methadon heeft in de therapeutische dosering een licht tot matig negatieve invloed op de rijvaardigheid. Na twee weken is methadon rijveilig.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens gebruik met methadon zijn misselijkheid, braken, obstipatie, duizeligheid, droge mond en sedering.

Tabel 1 geeft een overzicht van de bijwerkingen van methadon. Bijwerkingen worden per frequentie ondergebracht, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Onbekend	Jeuk en galbulten
Psychische stoornissen	Onbekend	Sedatie, dysforie, euforie, hallucinaties en nachtmerries
Zenuwstelselaandoeningen	Onbekend	Duizeligheid
Oogaandoeningen	Onbekend	Miosis, visusstoornissen
Hartaandoeningen	Onbekend	QTc-verlening en torsade de pointes
Bloedvataandoeningen	Onbekend	Hypotensie, zweten, blozen
Ademhalingsstel,- borstkas en mediastinumaandoeningen	Onbekend	Ademhalingsdepressie, droge mond
Maagdarmsstelselaandoeningen	Onbekend	Misselijkheid, braken, obstipatie
Nier- en urinewegaandoeningen	Onbekend	Mictiestoornissen

Verlenging van het QT-interval en torsade de pointes zijn gemeld, vooral bij hogere doseringen.

Bij dosisverhoging kan hypoglykemie optreden. Geadviseerd wordt de bloedglucosewaarden te controleren bij dosisverhoging.

4.9 Overdosering

De belangrijkste symptomen van opioïdintoxicatie zijn analgesie, sedatie (met bewustzijnsdaling tot coma), misselijkheid en braken, miosis, dysforie, hypothermie, urineretentie, hyporeflexie, ademhalingsdepressie, onregelmatige ademhaling, bradycardie, hypotensie en obstipatie. Tevens kunnen voorkomen verwardheid, hoofdpijn, spierspasmen en jeuk. Bij kinderen kunnen bovendien convulsies ontstaan.

Bij intoxicatie kan de opioïdantagonist naloxon gegeven worden om coma en ademhalingsdepressie tegen te gaan. Naloxon moet langzaam worden toegediend, om acute onthoudingsverschijnselen te voorkomen. In geval van convulsies kan diazepam gegeven worden.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Methadon is een opiaatagonist met sterk analgetische werking. Methadon grijpt aan op de μ receptor, welke betrokken is bij het onderdrukken van opioïdverslaving. Het heeft een lange werkingsduur. Het geeft geen euforie. Methadon kan de ontwikkeling van tolerantie voor morfine voorkomen. De analgetische werking van het racemaat is bijna geheel toe te schrijven aan de l-isomeer, die als analgeticum minstens 10 maal zo krachtig is als de d-isomeer. De d-isomeer heeft geen werking van betekenis op de ademhalingsdepressie, maar heeft anti-tussieve effecten.

Methadon heeft ook enkele agonistische effecten op de κ en σ opiaat receptoren. Deze effecten hebben analgesie, depressie van de ademhaling, hoestonderdrukking, misselijkheid en braken (via een effect op de chemoreceptor trigger zone) en constipatie tot gevolg. Een effect op de nucleus van de automotorische zenuw en misschien op opioïde receptoren in de pupillaire spieren veroorzaakt pupillaire vernauwing.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na subcutane of intramusculaire toediening wordt de C_{max} in de hersenen na 1-2 uur bereikt. De plasma-eiwitbinding is ong. 89%. Tevens vindt binding aan weefsels plaats. Bij herhaalde toediening treedt cumulatie op, waardoor dosisverlaging en verlenging van het doseringsinterval nodig zijn.

Wordt in de lever grotendeels gemetaboliseerd door N-demethylering tot inactieve metabolieten, en daarnaast door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2D6 en CYP2B6. Het verdeelvolumen is ong. 5 l/kg lich. gewicht. Wordt voor 15-60% uitgescheiden met de urine, de rest wordt voornamelijk via de gal uitgescheiden. Hoe lager de pH van de urine, des te meer methadon er met de urine wordt uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd is bij herhaald gebruik 19-55 uur. Na parenterale toediening treedt de werking in na 10-20 min en houdt 4-8 uur aan. Bij de onderhoudsbehandeling van verslaafden kan de werkingsduur 22-48 uur bedragen.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In de afwezigheid van compatibiliteitsstudies, mag dit product niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Ampullen zijn ongeopend 3 jaar houdbaar.
Na openen dienen de ampullen direct gebruikt te worden.

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Gebruik het middel niet na de uiterste houdbaarheidsdatum.
Buiten bereik en het zicht van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 glazen ampullen van 1 ml zijn verpakt in een ampullenvouwdoos.

7. Fabrikant

Stichting Apotheek der Haarlemse Ziekenhuizen
Boerhaavelaan 24
2035 RC Haarlem

8. Datum van herziening van de tekst

April 2022